

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
1 novembre 2001 (01.11.2001)

PCT

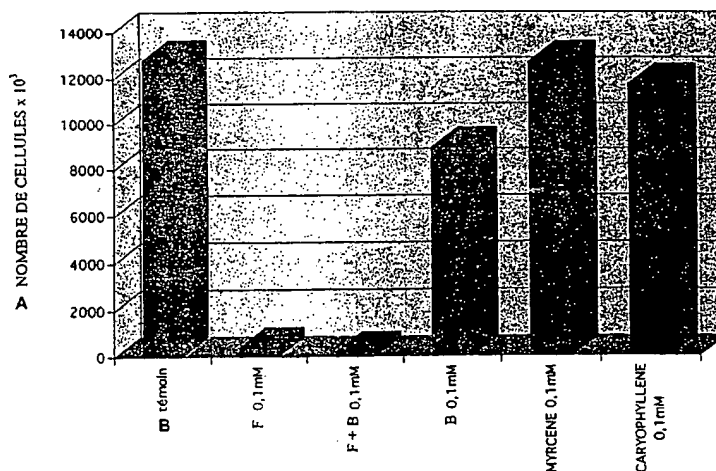
(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/80868 A1

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 35/78, 31/075, A61P 35/00
- (21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/01327
- (22) Date de dépôt international : 27 avril 2001 (27.04.2001)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
00/05403 27 avril 2000 (27.04.2000) FR
- (71) Déposant et  
(72) Inventeur : ROUGEREAU-PERSON, Odile [FR/FR];  
62 rue Mirabeau, F-37000 TOURS (FR).
- (72) Inventeur; et  
(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) :  
ROUGEREAU, André [FR/FR]; 62 rue Mirabeau,  
F-37000 TOURS (FR).
- (74) Mandataire : PEAUCELLE, Chantal; Cabinet Armen-  
gaud Aine, 3, Avenue Bugeaud, F-75116 PARIS (FR).
- (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL MEDICINES BASED ON SESQUITERPENE MIXTURES

(54) Titre : NOUVEAUX MEDICAMENTS A BASE DE MELANGES DE SESQUITERPENES



A...NUMBER OF CELLS X 10<sup>3</sup>  
B...CONTROL

(57) Abstract: The invention concerns pharmaceutical compositions characterised in that they contain, in association with a pharmaceutically inert carrier, a therapeutically efficient amount of a mixture of farnesol,  $\alpha$ -bisabolol and/or geraniol and/or derivatives thereof, in particular functional derivatives such as their esters, for example methohexate, their ethers, in particular with hydroxylated compounds such as adriamycin, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl ethers, or glycosylated derivatives. The invention is useful in particular for preventing and treating cancers.

[Suite sur la page suivante]

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/80868 A1



(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale

## NOUVEAUX MEDICAMENTS A BASE DE MELANGES DE SESQUITERPENES

L'invention a pour objet de nouveaux médicaments à base de mélanges de sesquiterpènes et/ou de dérivés de sesquiterpènes.

Les sesquiterpènes sont formés de répétitions d'unités isoprénoïdes en  $C_5$  et constituent pour bon nombre d'entre eux des principes actifs d'essences naturelles.

Les travaux antérieurs des inventeurs avaient montré l'existence de dérivés de tels composés, plus spécialement de géranyl-farnésyl, dans les produits d'extraction obtenus à partir de masses tumorales (source tumorale proprement dite ou source métastatique).

Ces résultats ont été rapprochés de données expérimentales montrant l'intérêt d'isoprénoïdes en  $C_{15}$  et  $C_{20}$  dans la formation de dérivés protéiques liés à la cellule tumorale, telle que la protéine 21 ras. Ainsi, le blocage de la farnésylation des protéines pourrait permettre de transformer l'activité oncogénique de la protéine 21 ras et par suite de détruire la cellule tumorale par apoptose.

Les inventeurs ont à présent constaté un effet synergique de certains mélanges de sesquiterpènes de grand intérêt en cancérologie, ou de dérivés de sesquiterpènes, pour des indications thérapeutiques spécifiques. Ces indications thérapeutiques sont liées à l'accumulation spécifique de ces sesquiterpènes au niveau des masses tissulaires à renouvellement rapide, de type physiologique ou pathologique, telles les masses tumorales.

30

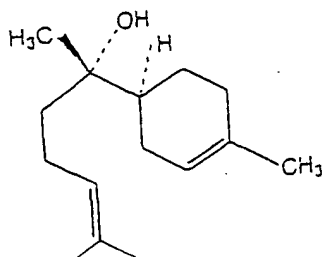
L'invention a donc pour but de fournir de nouveaux médicaments à

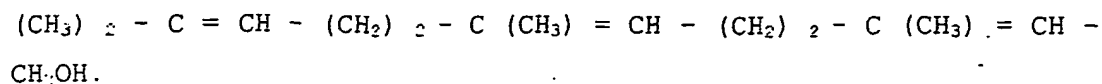
effet antitumoral spécifique à base de mélanges de sesquiterpènes et/ou de dérivés de sesquiterpènes. Le terme sesquiterpène, tel qu'utilisé dans la description et les revendications, désignera indifféremment les sesquiterpènes seuls ou leurs dérivés.

Selon un autre aspect, elle vise également l'utilisation de ces compositions pour l'élaboration de médicaments pour la prévention et/ou le traitement de tissus épithéliaux ou de tissus conjonctifs.

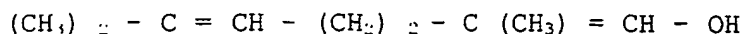
Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont caractérisées en ce qu'elles renferment, le cas échéant en association avec un véhicule pharmaceutiquement inerte, une quantité thérapeutiquement efficace d'un mélange d' $\alpha$ -bisabolol et de farnésol et/ou de géraniol et/ou de leurs dérivés, notamment de dérivés fonctionnels tels que leurs esters, par exemple avec le méthohexate, leurs éthers, en particulier avec des composés hydroxylés tels que l'adriamycine, des éthers d'alcoyle de 1 à 4 atomes de carbone, ou des dérivés glycosylés. On notera avec intérêt que les dérivés de sesquiterpènes avec des antimitotiques potentialisent les effets de ces derniers. De tels dérivés des sesquiterpènes définis ci-dessus avec des agents antimitotiques sont donc visés par l'invention.

L' $\alpha$ -bisabolol est un sesquiterpène cyclique de formule :





- 5 Le géraniol est également un sesquiterpène linéaire et répond à la formule :



- 10 Des compositions pharmaceutiques avantageuses selon l'invention renferment, dans leur principe actif, de 99 à 1% d' $\alpha$ -bisabolol et, respectivement, de 1 à 99% de farnésol et/ou de géraniol, et notamment de 90 à 10% d' $\alpha$ -bisabolol et, respectivement, de 10 à 90% de farnésol et/ou de géraniol, le cas échéant sous forme de  
15 leurs dérivés, tels que définis ci-dessus.

Dans les mélanges formés d' $\alpha$ -bisabolol et de farnésol et/ou de géraniol, l' $\alpha$ -bisabolol est avantageusement présent selon des proportions au moins égales à celles du farnésol, ou  
20 supérieures.

L'invention vise ainsi en particulier les compositions pharmaceutiques renfermant dans leur principe actif 99 à 50% d' $\alpha$ -bisabolol et, respectivement 1 à 50% de farnésol, et  
25 notamment 90 à 50% d' $\alpha$ -bisabolol et, respectivement, 10 à 50% de farnésol, comme avec le géraniol.

Dans les compositions renfermant, en mélange avec l' $\alpha$ -bisabolol, du farnésol et du géraniol, le géraniol est généralement en  
30 proportions plus faibles, ou au plus égales à celles du farnésol. Ces sesquiterpènes sont ainsi par exemple notamment dans des rapports de 35,35,30% au 40,20,40% ou 20,40,40% respectivement en farnésol, géraniol et  $\alpha$ -bisabolol.

Les compositions pharmaceutiques définies ci-dessus peuvent renfermer en outre un ou plusieurs autres sesquiterpènes linéaires ou cycliques.

5

Il s'agit par exemple de sesquiterpènes à noyau bisabolane comme le lancéol, ou encore à noyau guaïane, avec le groupe des guaianolides et les dérivés à noyau patchoulane.

- 10 Ces composés peuvent représenter de 1 à 5% dans les compositions définies ci-dessus, étant entendu que leur proportion est toujours inférieure à celle du farnésol du géraniol et du  $\alpha$ -bisabolol ou de leurs dérivés.

- 15 Les formes énantiomères ou diastéréoisomères des sesquiterpènes mis en oeuvre dans les mélanges de l'invention font également partie des modes de réalisation de cette dernière.

- Les formes lévogyres sont particulièrement préférées pour les applications en thérapeutique, les autres formes étant plus spécialement utilisées comme réactifs de laboratoire.
- 20

- On sait que les sesquiterpènes des mélanges selon l'invention sont largement utilisés en parfumerie et sont donc aisément disponibles comme produits commerciaux. Comme évoqué plus haut, ils peuvent être également obtenus par synthèse ou par extraction à partir de végétaux.
- 25

- Par synthèse chimique, un ou plusieurs de leurs groupes -OH peuvent être bloqués avec, avantage par un groupement protecteur en opérant selon les techniques classiques. En variante, ou le cas échéant en combinaison avec la disposition précédente, un ou plusieurs de ces groupes -OH peuvent être fonctionnalisés pour conférer des propriétés particulières aux composés, et notamment
- 30

pour permettre leur utilisation comme prodrogues. On citera comme exemples les esters, notamment les acétates, ou les esters avec le méthohexate et, comme indiqué plus haut les éthers, en particulier avec des composés hydroxylés tels que l'adriamycine, des éthers d'alcoyle de 1 à 4 atomes de carbone, ou des dérivés glycosylés.

Les études toxicologiques de ces composés ont permis de mettre en évidence leur grande innocuité. On notera à cet égard que l' $\alpha$ -bisabolol répond au système G.R.A.S aux Etats-Unis. Les mesures de toxicité aiguë chez la souris mâle et la souris femelle, ainsi que chez le rat mâle et le rat femelle (doses administrées de 600, 800 et 1 200 g de mélange de sesquiterpènes par kg de poids vif) montrent que la  $DL_{50}$  est nettement supérieure à 5g/kg.

Par voie orale, la  $DL_{50}$  est ainsi de 7,5g/kg chez la souris mâle, supérieure à 9,75 g/kg chez le rat mâle ou le rat femelle, et de 12g/kg chez la souris femelle.

Par voie i.p., la  $DL_{50}$  mesurée est supérieure à 1g/kg (1,25 g/kg chez la souris mâle, 1,3 g/kg chez la souris femelle et 1,80 g/kg chez le rat femelle, 1,90 g/kg chez le rat mâle).

A l'autopsie des animaux, on n'observe aucune atteinte au niveau des organes.

Des études de toxicité nutritionnelles à long terme ont été également réalisées chez des rats, avec contrôle de la prise alimentaire, et évaluation du poids des animaux.

Il s'agit de rats ayant reçu pendant une période de 3, 12 et 24 mois une alimentation normale avec incorporation de 0,400 g de composition à base de sesquiterpènes comme définie plus haut pour 100 g de nourriture. Les résultats des études anatomo-

pathologiques n'ont pas permis de relever de quelconques anomalies physiologiques ou pathologiques. En particulier, aucun développement tumoral spontané n'a été observé, permettant de conclure à l'absence de toxicité nutritionnelle à long terme.

5

Ces propriétés avantageuses permettent de mettre pleinement à profit les effets synergiques, démontrés dans les exemples, des activités antitumorales des mélanges de sesquiterpènes définis ci-dessus, dans des applications antitumorales spécifiques chez  
10 l'homme et l'animal.

Dans ces applications, les compositions pharmaceutiques renferment le cas échéant des principes actifs d'autres médicaments. On citera notamment leur association avec les  
15 vitamines hydrosolubles et liposolubles, des acides aminés tels que la D-alanine et avec des anti-tumoraux. Comme agents antimitotiques utilisables, on citera à titre d'exemple, des alkylants, des nitrosouées, des organoplastines, des antifoliques, des antipuriques, des antipyrimidiques, des  
20 inhibiteurs topoisomérases, des agents de fuseau, et des agents cytostatiques hormonaux et non hormonaux. Ces associations peuvent également comprendre des antibiotiques comme les penicillines, les céphalosporines, les bêtalactamines, les aminosides, les lincosamides, les polymyxines, les quinolones,  
25 les nitroso-5-amidazoles, les sulfamides, les teicoplanines, la vincomycine (ou tout autre agent antitumoral actif).

On utilisera également avec avantage les compositions pharmaceutiques de l'invention en association avec des composés  
30 facilitant leur assimilation, tels que des sucres comme le glucose, des protéines par exemple des hydrolysats de protéines



Il est également avantageux d'associer suivant la localisation de la tumeur, un traitement chirurgical et/ou une thérapeutique de chimiothérapie ou de radiothérapie au traitement avec administration de compositions selon l'invention.

L'emploi des différents mélanges a pour conséquence de diminuer les doses actives en chimiothérapie ou en radiothérapie, et par suite de diminuer les effets secondaires iatrogènes plus ou moins toxiques.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont administrables sous différentes formes. On peut ainsi les administrer par voie orale, cutanée, ou injectable, en sous-cutanée, par voie veineuse, ou par voie intramusculaire, ou encore par voie rectale.

Pour l'administration par voie orale, on a recours en particulier à des ampoules, comprimés, pilules, tablettes, gélules, gouttes, sirop. Ces compositions renferment avantageusement de 7 à 25 g de principe actif par unité de prise, de préférence de 5 à 10 g (correspondant à des prises allant de 0,1 à 0,7 au 0,8 g/kg de poids corporel)

Pour l'administration par voie cutanée, sous forme de pommades, de crème, de gel ou de toute autre forme galénique topique adaptée, les doses sont comprises entre 2 et 15 g en une ou plusieurs applications.

D'autres formes d'administration comprennent des solutions injectables par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, élaborées à partir de solutions stériles ou stérilisables, et réparties dans différents conditionnements par exemple de 10, 50, 100, 500 et 1000 ml. Il peut s'agir également

de suspensions ou d'émulsions.

Ces formes injectables renferment, par unité de prise, de 10 à 50 g de principe actif, de préférence de 10 à 25 g.

5

Pour l'administration par voie rectale, on utilise des suppositoires comme formes galéniques.

10 L'étude des effets des compositions selon l'invention chez le rat normal a montré que les mélanges de sesquiterpènes des principes actifs se fixent et s'accumulent au niveau des tissus à renouvellement cellulaire rapide.

15 Les compositions de l'invention sont donc tout spécialement appropriées pour le traitement de tout cancer : cancers digestifs, utérins, vaginaux, tumeurs du pharynx et de larynx, mélanomes de la peau, cancers du pancréas, lymphome, poumons, prostate, vessie, os, etc.

20 L'application des compositions pharmaceutiques de l'invention pour prévenir tout développement tumoral potentiel dans les cancers énumérés ci-dessus entre également dans le champ de l'invention.

25 A titre indicatif, la posologie utilisable chez l'homme, pour le traitement de tumeurs mammaires ou de tumeurs pulmonaires, correspond aux doses suivantes : 7 à 25 g/jour (0,1 à 0,7 g/kg) de principe actif à base de mélanges de sesquiterpènes, en une ou plusieurs prises.

30

Selon un autre aspect, l'invention vise l'utilisation des

Elle vise également leur utilisation comme réactifs de laboratoire servant de référence dans des études d'activités antitumorales de produits à tester.

- 5 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent, en se référant aux figures 1 à 6, qui représentent l'effet, sur des cellules en culture, respectivement :
- 10 - les figures 1 à 3, d'un mélange de farnésol et d' $\alpha$ -bisabolol d'une part, de ses constituants d'autre part, à 0,5mM (figure 1) et 0,1mM (figure 2, échelle de 0 à 14000 et figure 3, échelle de 0 à 400),
- 15 - la figure 4, d'un mélange de farnésol et d' $\alpha$ -bisabolol à différentes concentrations, par rapport au farnésol seul,
- la figure 5, d'un mélange de géraniol et d' $\alpha$ -bisabolol à différentes concentrations, par rapport au géraniol seul, et
- 20 - la figure 6, d'un mélange farnésol / géraniol /  $\alpha$ -bisabolol à différentes concentrations.

Exemple 1 : Etude comparative de l'activité sur la lignée MCF7  
25 du farnésol (F) d'une part et d'un mélange selon l'invention de  
farnésol et d' $\alpha$ -bisabolol (F+B) d'autre part

Les cellules de la lignée MCF7 sont des cellules d'adénocarcinome mammaire à croissance rapide.

30

Les doses testées au cours de ces essais sont de  $0,1.10^{-3}$  et  $0,5.10^{-3}$ M.

Des dilutions 1/100 sont faites extemporanément dans le RPMI

seul et agité de façon à obtenir une émulsion homogène au moment de l'emploi.

Le nombre moyen de cellulesensemencées est de 10 millions  
5 environ pour chacun des essais.

Premier essai : recherche d'un effet sur les cellules MCF7 à la doses de 0,5 mM.

10 Lors dull<sup>eme</sup> repiquage des cellules, ont étéensemencées:

- une boîte de cellules MCF7 pour culture,
- une boîte de cellules MCF7 témoin,
- une boîte avec le même nombre de cellules +(F), 0,5mM,
- 15 - une boîte avec le même nombre de cellules + (F+B), 0,5mM.
- une boîte avec le même nombre de cellules + B, 0,5mM.

Les boîtes ont été placées à l'étuve, les bouchons dévissés, les milieux changés tous les deux jours. Le huitième jour après  
20 lavage avec 5 ml de PBS, les cellules sont décollées avec du PBS-EDTA, récupérées à l'aide de 10 ml de RPMI 10% SVF, puis comptées à l'aide d'une cellule Malassez.

Second essai : recherche d'un effet sur les cellules MCF7 à la dose de 0,1mM.

25

On opère comme précédemment mais en ensemencant au 12<sup>eme</sup> repiquage des cellules et en utilisant des doses de 0,1 mM de (F), (F+B) et (B).

30 Résultats

- les boîtes de cellules en culture présentent un lit adhérent homogène de cellules avec quelques cellules mortes, le milieu est de teinte orangée.
- 5 - la boîte contenant F 0,5 mM montre peu de cellules adhérentes et un grand nombre de cellules flottantes (mortes), le milieu est de teinte violette.
- la boîte contenant un mélange F + B 0,5 mM montre des cellules agglomérées, flottantes (mortes) en grand nombre, le milieu est de teinte violette. Il n'y a que de rares cellules adhérentes.
- 10 - la boîte contenant B 0,5 mM montre peu de cellules adhérentes et un grand nombre de cellules flottantes (mortes), le milieu est de teinte violette. Cet aspect est comparable à celui de la culture avec F seul.
- 15

Après comptage, les résultats suivants sont obtenus :

- 20 - témoin repiquage :  $12570 \cdot 10^3$
- témoin essai :  $13500 \cdot 10^3$
- F seul 0,5 mM :  $370 \cdot 10^3$
- mélange F + B 0,5 mM (50/50) :  $70 \cdot 10^3$
- B 0,5 mM :  $250 \cdot 10^3$

25

Ces résultats sont représentés sur la figure 1.

Second essai : Test à la dose de 0,1 mM

- 30 - la boîte de cellules en culture (témoin) présente un lit adhérent homogène de cellules avec quelques cellules mortes, le milieu est de teinte orangée.
- les boîtes contenant B présentent un lit adhérent homogène de

cellules avec quelques cellules mortes, le milieu est de teinte orangée. Cet aspect est comparable à celui de la boîte témoin.

- la boîte contenant F seul 0,1 mM montre peu de cellules  
5 adhérentes et un grand nombre de cellules flottantes (mortes),  
le milieu est de teinte violette.

- la boîte contenant un mélange F + B 0,1 mM montre peu de  
cellules adhérentes et un grand nombre de cellules flottantes  
10 (mortes), le milieu est de teinte violette.

Après comptage, les résultats suivants sont obtenus :

- témoin essai :  $12780.10^3$
- 15 - F seul 0,1 mM :  $385.10^3$
- mélange F + B 0,1 mM (50/50) :  $190.10^3$
- B 0,5 mM :  $8930.10^3$

Les résultats obtenus mettent en évidence une altération de  
20 l'adhérence des cellules MCF7 en culture par F seul, le mélange  
F + B, et B seul, à la dose de 0,5 mM. Cette altération se  
retrouve lors de l'essai effectué à la dose de 0,1 mM pour F  
seul et le mélange. Concernant B, l'altération est très faible.  
Le comptage montre un nombre de cellules inférieur à celui des  
25 témoins, mais l'aspect macroscopique de la boîte de culture est  
comparable à la boîte témoin.

Lors des deux essais, le mélange F + B montre une altération  
plus importante que celle obtenue avec F seul quelle que soit la  
30 dose observée.

Tous les essais ont été effectués en triplicat.

dose.

Ces résultats sont représentés dans les graphes des figures 2 et 3 avec des échelles, respectivement, de 0 à 14 000 et de 0 à 400.

Exemple 2 : Etude comparative de l'activité sur des cellules RIN 5mF du farnésol (F) ou du géraniol (G) d'une part et de mélanges selon l'invention, respectivement, de farnésol et d' $\alpha$ -bisabolol (F+B) ou de géraniol et d' $\alpha$ -bisabolol (G + B)

On opère dans les conditions rapportées dans l'exemple 1. Les résultats obtenus sont les suivants :

a - Effet de F et de F + B :

<u>produit</u> (0,1 mM)	<u>nombre de cellules</u> ( $\times 10^3$ )
- F 0,1mM .....	70 . $10^3$
- F + B (90/10) .....	62 . $10^3$
- F + B (50/50) .....	60 . $10^3$
- témoin .....	12000 . $10^3$

On constate à l'examen de ces résultats, également illustrés par la figure 4, que le mélange selon l'invention, à différentes doses, permet de réduire le nombre de cellules d'au moins 10% dans les conditions de l'essai par rapport au farnésol seul.

b - Effet de G et de G + B

<u>produit</u> (0,1 mM)	<u>nombre de cellules</u> ( $\times 10^3$ )
- G .....	6900 . $10^3$
- G + B (90/10) .....	1240 . $10^3$
- G + B (50/50) .....	245 . $10^3$
- témoin .....	11600 . $10^3$

On observe là encore l'effet avantageux des mélanges selon

l'invention en particulier aux proportions 50/50 (voir également la figure 5).

On notera avec intérêt que lors des études en culture de cellules, où des cellules tumorales pancréatiques ont été associées à des cellules pancréatiques non-tumorales, les diverses compositions de farnésol, géraniol et  $\alpha$ -bisabolol, n'ont détruit sélectivement que les cellules pancréatiques tumorales.

10

c - Effet de F + G + B

<u>produit</u> (0,1mM)	<u>nombre de cellules</u> ( $\times 10^3$ )
- F + G + B (35/35/30) .....	80 . $10^3$
- F + G + B (40/20/40) .....	30 . $10^3$
15 - F + G + B (20/40/40) .....	2 . $10^3$
- témoin .....	10850 . $10^3$

Ces résultats mettent en évidence l'effet antimitotique des mélanges de l'invention, particulièrement avantageux avec les compositions ternaires riches en  $\alpha$ -bisabolol.

20

Exemple 3 : Application des mélanges selon l'invention au traitement de malades atteints de cancers

25 Traitements Chop. : (sur 1 semaine)

On administre au patient les produits suivants :

- Oncovin<sup>R</sup> : 0,6 à 1,4 mg/m<sup>2</sup>
- Adriamycine<sup>®</sup> : 50 à 300 mg/j
- Endoxan<sup>®</sup> : 100 à 500 mg/m<sup>2</sup>
- 30 - Prednisone<sup>®</sup> : traitement habituel

traitement couple : ( sur 1 semaine)



- Doxorubicine® : 10 à 75 mg/m<sup>2</sup>

Cycle court : (3 à 4 jours)

Eophrène® : 1 ou ½ comprimé de 4 à 8 mg/j associé à :

- 5 - Moloxan® : 0,5 et 3 g/m<sup>2</sup>
- Cis-platine : 10 à 120 mg/m<sup>2</sup>
- Mionalide® : 100 et 400mg/j

10 Les effets bénéfiques des mélanges selon l'invention ont pu être constatés dans le cadre d'essais cliniques effectués sur des malades cancéreux avec leur consentement éclairé. Ces essais ont confirmé la non toxicité des mélanges sur 6 mois de traitement et ont montré la disparition des métastases osseuses en 4 à 6 mois (analyse IRM et scanner).

15

On rapportera par exemple des cas de guérison en 6 mois, chez six patients atteints, respectivement, d'un cancer généralisé et soumis à une chimiothérapie pendant 1 an, d'un cancer des cordes vocales, d'un cancer du sein avec métastases osseuses (à l'issue  
20 du traitement, les analyses effectuées ont montré l'absence de nodules et la disparition des métastases), d'un lymphome, et d'une tumeur de la vessie avec métastases au sacrum.

25

### REVENDEICATIONS

1. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, le cas échéant en association avec un véhicule pharmaceutiquement inerte, une quantité thérapeutiquement efficace d'un mélange d' $\alpha$ -bisabolol et de farnésol et/ou de 5 géraniol et/ou de leurs dérivés, notamment de dérivés fonctionnels tels que leurs esters, par exemple avec le méthohexate, leurs éthers, en particulier avec des composés hydroxylés tels que l'adriamycine, des éthers d'alcoyle de 1 à 4 atomes de carbone, ou des dérivés glycosylés.
- 10 2. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles renferment, dans leur principe actif, de 99 à 1% d' $\alpha$ -bisabolol et, respectivement, de 1 à 99% de farnésol et/ou de géraniol, et notamment de 90 à 10% d' $\alpha$ - 15 bisabolol et, respectivement, de 10 à 90% de farnésol et/ou de géraniol.
3. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 2, caractérisées en ce qu'elles renferment dans leur principe actif 20 un mélange d' $\alpha$ -bisabolol et de farnésol, l' $\alpha$ -bisabolol étant présent en proportion au moins égale à celle du farnésol ou supérieure.
4. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 3, 25 caractérisées en ce qu'elles renferment dans leur principe actif 99 à 50% d' $\alpha$ -bisabolol et, respectivement 1 à 50% de farnésol, et notamment 90 à 50% d' $\alpha$ -bisabolol et respectivement 10 à 50% de farnésol et/ou de géraniol.

5. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 2, caractérisées en ce que la proportion de géraniol est plus faible, ou au plus égale à celle du farnésol dans les compositions renfermant ces deux sesquiterpènes.
- 5 6. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 5, caractérisées en ce qu'elles renferment le farnésol, le géraniol, et l' $\alpha$ -bisabolol dans des rapports de 35/35/30, ou 40/20/40, ou 20/40/40.
- 10 7. Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisées en ce qu'elles renferment en outre un ou plusieurs sesquiterpènes linéaires ou cycliques.
8. Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des  
15 revendications 1 à 7, dans lesquelles lesdits sesquiterpènes se présentent sous forme de dérivés avec des agents antimutogènes.
9. Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisées en ce que les sesquiterpènes  
20 se présentent sous leurs formes énantiomères et/ou diastéréoisomères, et en particulier sous forme lévogyre.
10. Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisées en ce qu'elles sont  
25 administrables par voie orale, cutanée, injectable ou, rectale.
11. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10, caractérisées en ce qu'elles sont destinées à une administration par voie orale et se présentent sous forme de tablettes,  
30 comprimés, gélules, pilules, gouttes, sirop et qu'elles renferment de 7 à 25g de principe actif par unité de prise, de préférence de 5 à 10g.
12. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10,

caractérisées en ce qu'elles sont destinées à une administration par voie cutanée, et se présentent sous forme de pommades, crème, ou gel, les doses étant comprises entre 2 et 15 g, en une ou plusieurs applications.

5

13. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10, caractérisées en ce qu'il s'agit de solutions injectables, par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, ces solutions renfermant avantageusement par unité de prise de 7 à 10 50 de principe actif, de préférence de 10 à 25 g.

14. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10, caractérisées en ce qu'elles sont destinées à une administration par voie rectale et se présentent sous forme de suppositoires.

15

15. Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, utilisées comme médicaments antitumoraux pour traiter tout type de cancers épithéliaux et de tissus conjonctifs.

20

16. Utilisation de mélanges de sesquiterpènes définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour l'élaboration de médicaments pour traiter tout type de cancers épithéliaux et de tissus conjonctifs.

Figure 1

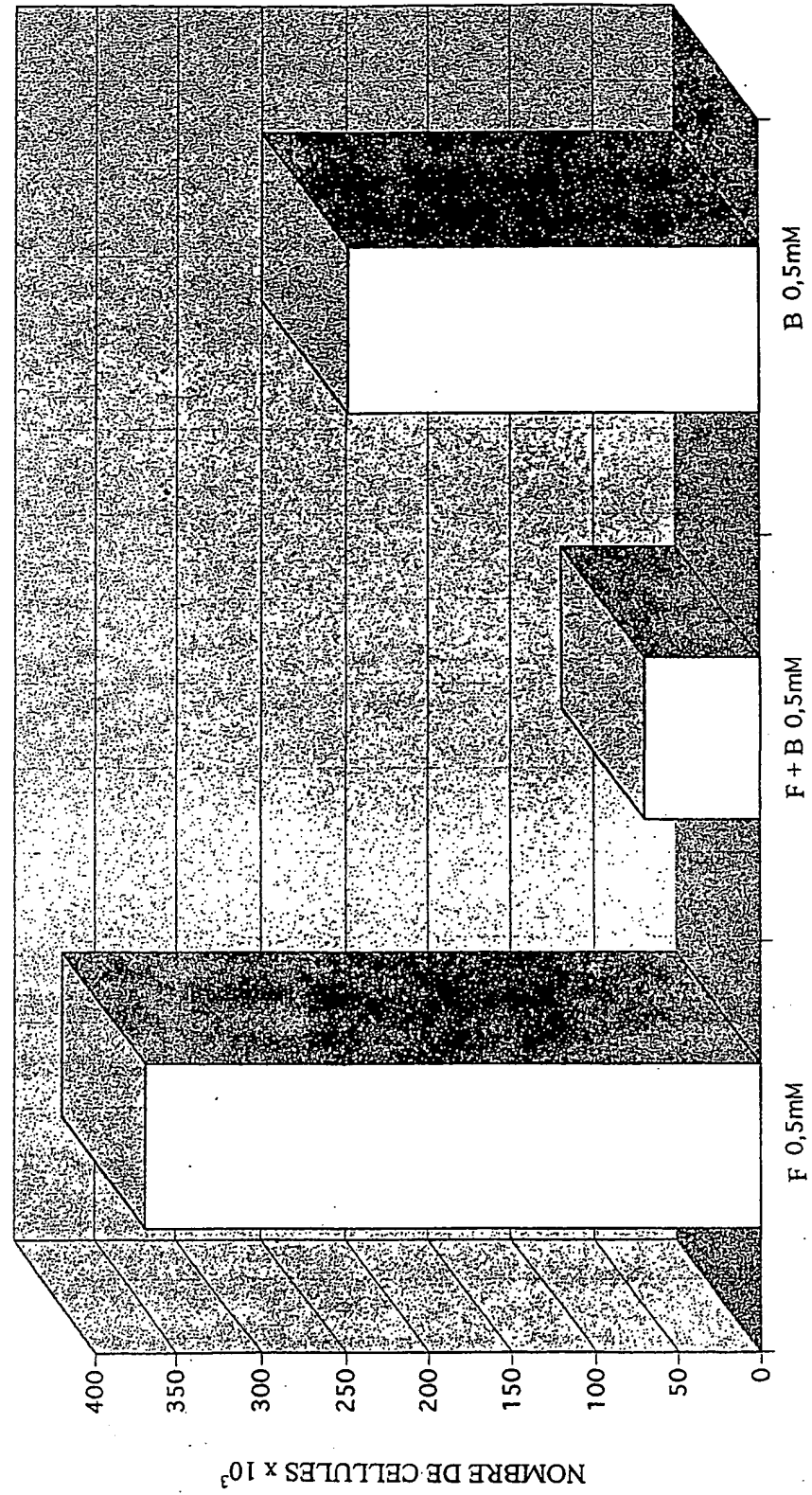


Figure 2

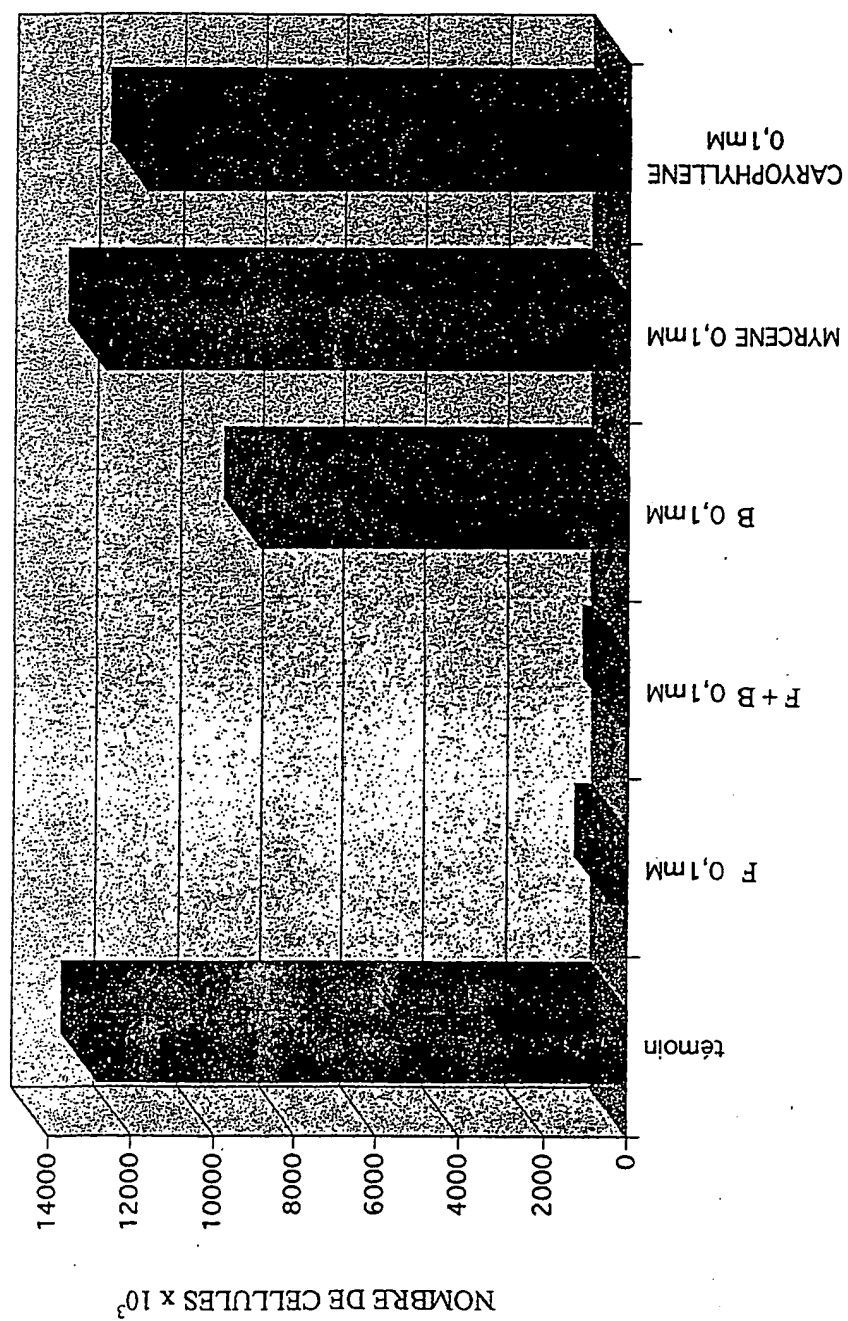


Figure 3

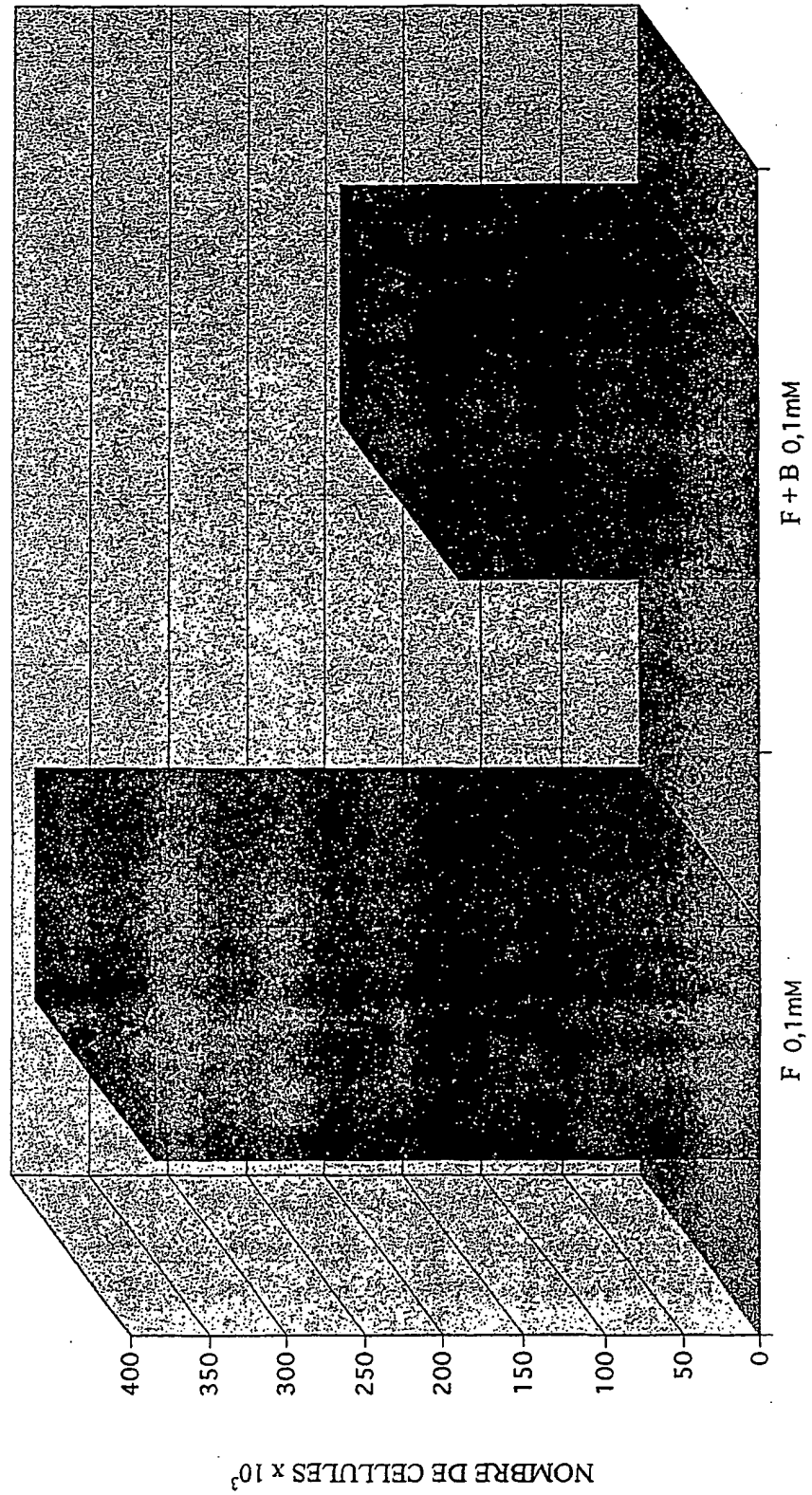


Figure 4

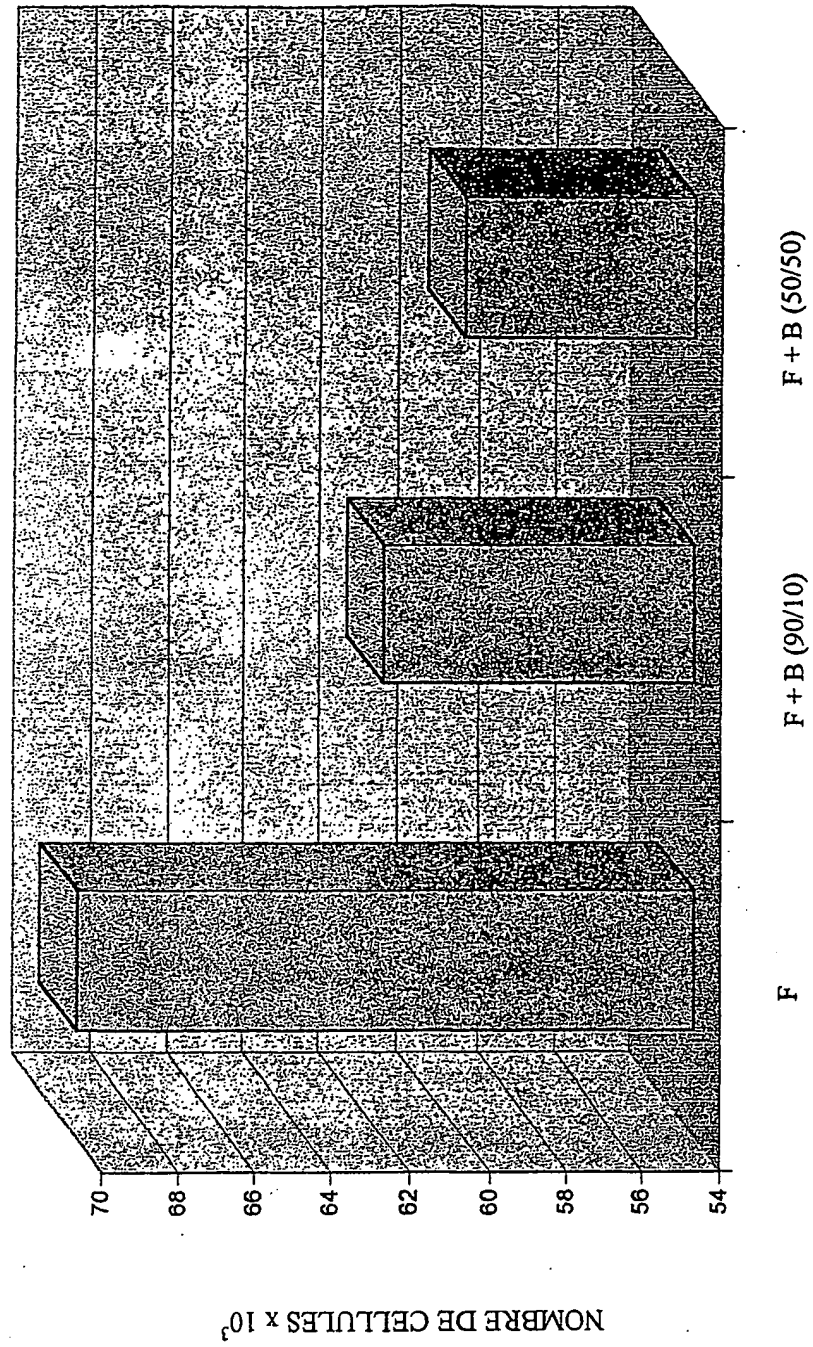




Figure 5

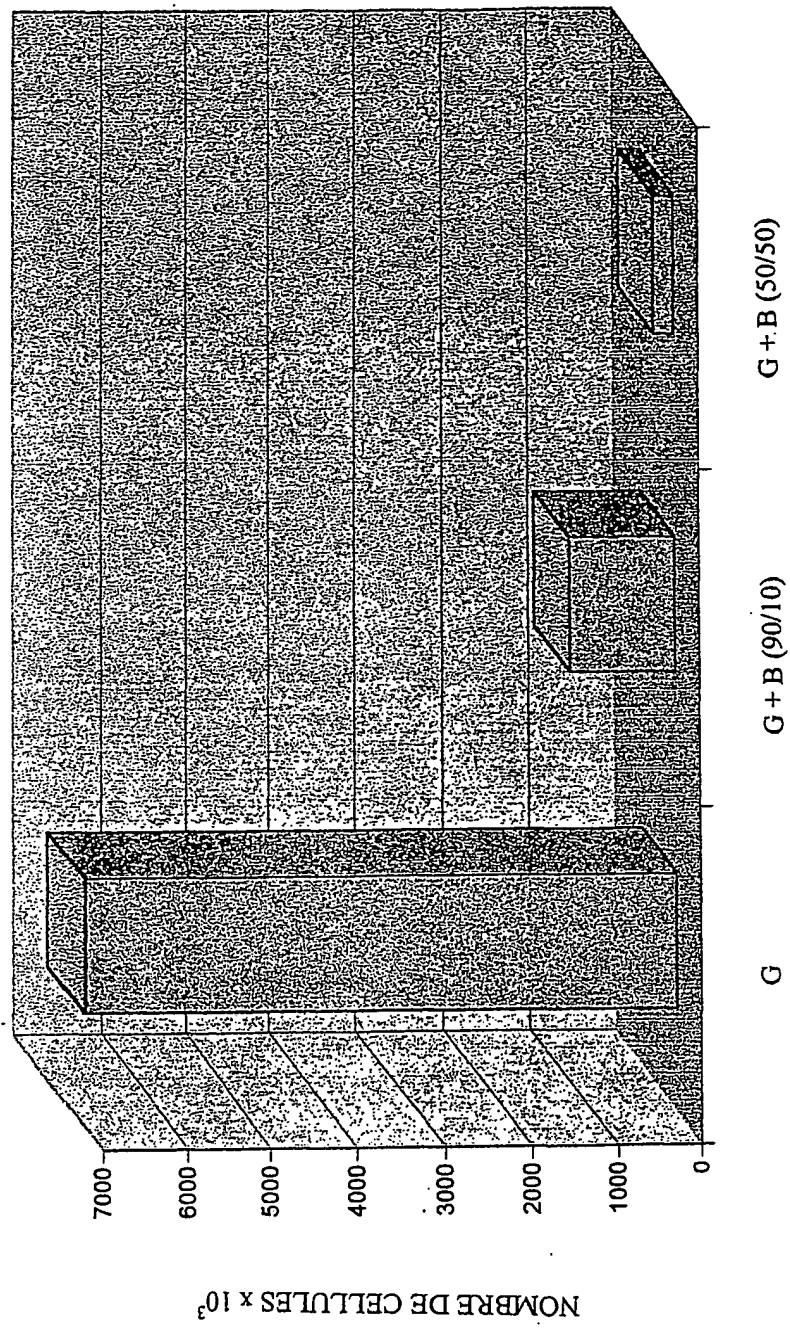
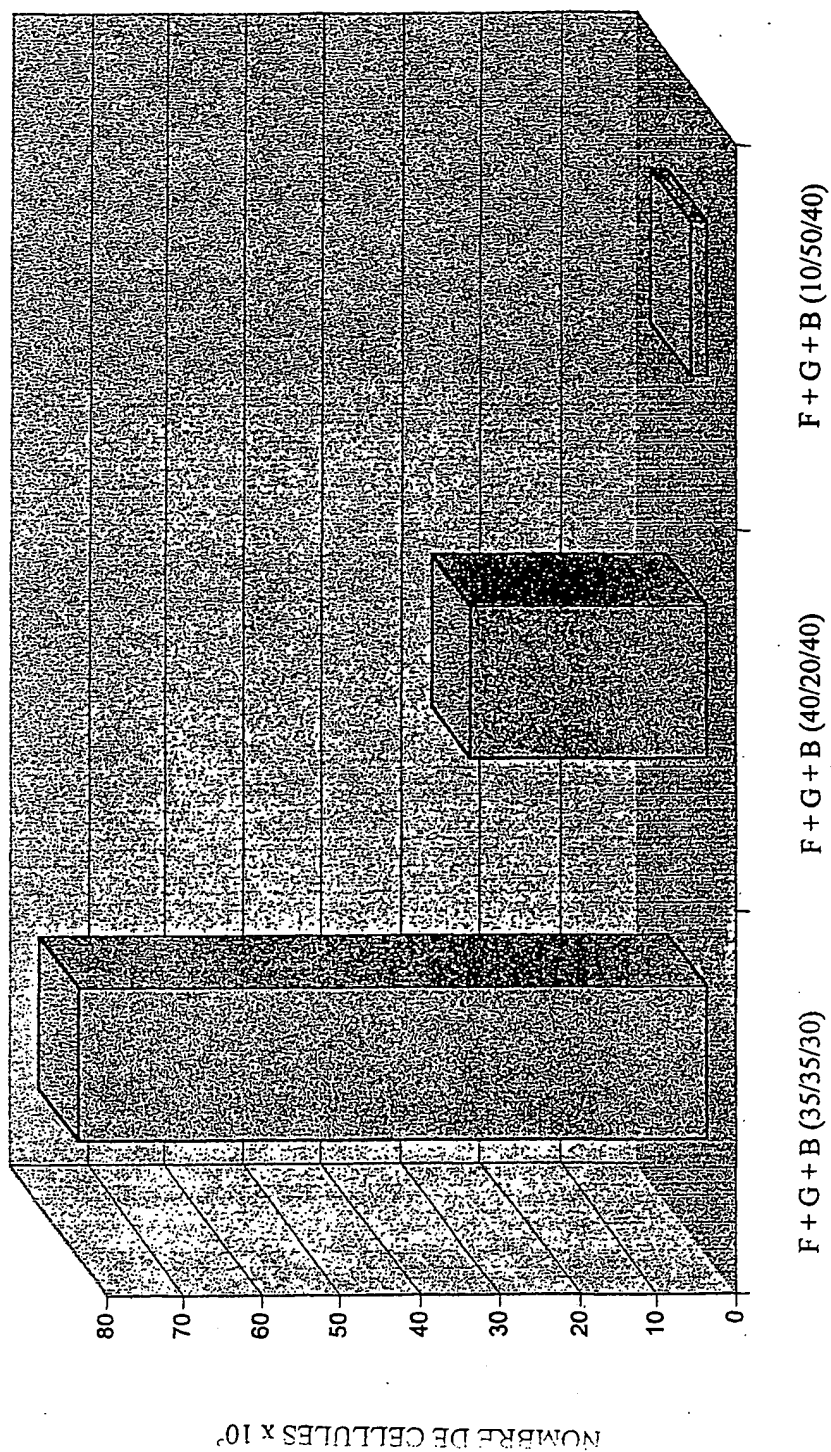


Figure 6



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01327

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K35/78 A61K31/075 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 296 10 074 U (HAKLE WERKE HANS KLENK GMBH &) 26 September 1996 (1996-09-26) claim 5	1-10
X	WO 99 66796 A (WISCONSIN ALUMNI RES FOUND) 29 December 1999 (1999-12-29) page 19; claims 7,14,15,23; figure 1	1-16
P,X	WO 00 62744 A (PROCTER & GAMBLE) 26 October 2000 (2000-10-26) abstract; claims 1,10 page 16, paragraph 1 page 6 -page 7	1-16
X	US 5 602 184 A (TREPEL JANE ET AL) 11 February 1997 (1997-02-11) abstract; figures 7-9 column 5; claim 11	1-16
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 July 2001

Date of mailing of the international search report

30/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gonzalez Ramon, N

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01327

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HE ET AL: "Isoprenoids suppress the growth of murine B16 melanomas in vitro and in vivo" JOURNAL OF NUTRITION, US, WISTAR INSTITUTE OF ANATOMY AND BIOLOGY, PHILADELPHIA, PA,, vol. 127, no. 5, May 1997 (1997-05), pages 668-674, XP002105994 ISSN: 0022-3166 abstract; table 1 ---	1-16
Y	TORRADO ET AL: "Effect of dissolution profile and (-)-alpha-bisabolol on the gastrototoxicity of acetylsalicylic acid" PHARMAZIE, DD, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT, BERLIN, vol. 50, no. 2, 1995, pages 141-143, XP002105999 ISSN: 0031-7144 abstract ---	1-16
Y	WO 99 45912 A (WISCONSIN ALUMNI RES FOUND) 16 September 1999 (1999-09-16) claim 20; figures 1,5 ---	1-16
A	FR 2 697 133 A (TRANSBIOTECH ; TERROM GERARD) 29 April 1994 (1994-04-29) page 5 -page 6; claim 2 ---	1-16
Y	BURKE ET AL: "Inhibition of pancreatic cancer growth by the dietary isoprenoids farnesol and geraniol" LIPIDS, US, CHAMPAIGN, IL, vol. 32, no. 2, February 1997 (1997-02), pages 151-156, XP002105998 ISSN: 0024-4201 abstract; figure 1 ---	1-16
X,P	BREHM-STECHER, B. F. (1) ET AL: "Sensitization of Staphylococcus aureus and Escherichia coli to antimicrobials by the sesquiterpenoid flavorant and aroma compounds nerolidol, farnesol, bisabolol and apritone." ABSTRACTS OF THE GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, (2000) VOL. 100, PP. 535. PRINT. MEETING INFO.: 100TH GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY LOS ANGELES, CALIFORNIA, USA MAY 21-25, 2000 AMERICAN SOCIETY FO, XP002940551 abstract -----	1-16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01327

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 29610074	U	26-09-1996	NONE	
WO 9966796	A	29-12-1999	AU 4429199 A	10-01-2000
WO 0062744	A	26-10-2000	AU 4361600 A	02-11-2000
			AU 4361700 A	02-11-2000
			AU 4469900 A	02-11-2000
			AU 4470000 A	02-11-2000
			AU 4647200 A	02-11-2000
			AU 4647300 A	02-11-2000
			WO 0062740 A	26-10-2000
			WO 0062741 A	26-10-2000
			WO 0062742 A	26-10-2000
			WO 0062743 A	26-10-2000
			WO 0062745 A	26-10-2000
US 5602184	A	11-02-1997	AU 6276194 A	26-09-1994
			WO 9420080 A	15-09-1994
WO 9945912	A	16-09-1999	AU 2991299 A	27-09-1999
			EP 1061907 A	27-12-2000
FR 2697133	A	29-04-1994	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 01/01327

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K35/78 A61K31/075 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DE 296 10 074 U (HAKLE WERKE HANS KLENK GMBH &) 26 septembre 1996 (1996-09-26) revendication 5	1-10
X	WO 99 66796 A (WISCONSIN ALUMNI RES FOUND) 29 décembre 1999 (1999-12-29) page 19; revendications 7,14,15,23; figure 1	1-16
P, X	WO 00 62744 A (PROCTER & GAMBLE) 26 octobre 2000 (2000-10-26) abrégé; revendications 1,10 page 16, alinéa 1 page 6 -page 7	1-16
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 juillet 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/07/2001

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/01327

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 602 184 A (TREPEL JANE ET AL) 11 février 1997 (1997-02-11) abrégé; figures 7-9 colonne 5; revendication 11 ---	1-16
Y	HE ET AL: "Isoprenoids suppress the growth of murine B16 melanomas in vitro and in vivo" JOURNAL OF NUTRITION, US, WISTAR INSTITUTE OF ANATOMY AND BIOLOGY, PHILADELPHIA, PA., vol. 127, no. 5, mai 1997 (1997-05), pages 668-674, XP002105994 ISSN: 0022-3166 abrégé; tableau 1 ---	1-16
Y	TORRADO ET AL: "Effect of dissolution profile and (-)-alpha-bisabolol on the gastrotoxicity of acetylsalicylic acid" PHARMAZIE, DD, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN, vol. 50, no. 2, 1995, pages 141-143, XP002105999 ISSN: 0031-7144 abrégé ---	1-16
Y	WO 99 45912 A (WISCONSIN ALUMNI RES FOUND) 16 septembre 1999 (1999-09-16) revendication 20; figures 1,5 ---	1-16
A	FR 2 697 133 A (TRANSBIOTECH ; TERROM GERARD) 29 avril 1994 (1994-04-29) page 5 -page 6; revendication 2 ---	1-16
Y	BURKE ET AL: "Inhibition of pancreatic cancer growth by the dietary isoprenoids farnesol and geraniol" LIPIDS, US, CHAMPAIGN, IL, vol. 32, no. 2, février 1997 (1997-02), pages 151-156, XP002105998 ISSN: 0024-4201 abrégé; figure 1 --- -/--	1-16

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 01/01327

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,P	<p>BREHM-STECHER, B. F. (1) ET AL:            "Sensitization of Staphylococcus aureus            and Escherichia coli to antimicrobials by            the sesquiterpenoid flavorant and aroma            compounds nerolidol, farnesol, bisabolol            and apritone."            ABSTRACTS OF THE GENERAL MEETING OF THE            AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, (2000)            VOL. 100, PP. 535. PRINT. MEETING INFO.:            100TH GENERAL MEETING OF THE AMERICAN            SOCIETY FOR MICROBIOLOGY LOS ANGELES,            CALIFORNIA, USA MAY 21-25, 2000 AMERICAN            SOCIETY FO,            XP002940551            abrégé</p>	1-16



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 01/01327

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 29610074 U	26-09-1996	AUCUN	
WO 9966796 A	29-12-1999	AU 4429199 A	10-01-2000
WO 0062744 A	26-10-2000	AU 4361600 A	02-11-2000
		AU 4361700 A	02-11-2000
		AU 4469900 A	02-11-2000
		AU 4470000 A	02-11-2000
		AU 4647200 A	02-11-2000
		AU 4647300 A	02-11-2000
		WO 0062740 A	26-10-2000
		WO 0062741 A	26-10-2000
		WO 0062742 A	26-10-2000
		WO 0062743 A	26-10-2000
		WO 0062745 A	26-10-2000
US 5602184 A	11-02-1997	AU 6276194 A	26-09-1994
		WO 9420080 A	15-09-1994
WO 9945912 A	16-09-1999	AU 2991299 A	27-09-1999
		EP 1061907 A	27-12-2000
FR 2697133 A	29-04-1994	AUCUN	

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**